

ORIGINALIEN.

BILIRUBINBILDUNG IN DER ÜBERLEBENDEN MILZ.

Ein Beitrag zur Frage des anhepatogenen Ikterus.

Von

Dr. Z. ERNST und Dr. B. SZAPPANYOS.

Aus der I. Mediz. Klinik der Königl. Ungarischen Universität in Budapest.
(Direktor: o. ö. Professor Dr. RUDOLPH BALINT.)

Die Vermutung des Bestehens einer extrahepatogenen Gallenpigmentbildung wird durch die in den letzteren Jahren angestellten Versuche kräftig unterstützt. So hatten WHIPPLE und HOOPER¹⁾ nachgewiesen, daß beim Hunde nach gänzlicher Ausschaltung des Leberkreislaufes mittels Einspritzung hämolysierten Blutes Ikterus erzeugt werden kann, selbst in dem Falle, wo die Zirkulation nur auf die Organe des Brustkorbes, die obere Extremitäten und den Kopf beschränkt war. Nach der Ansicht der Vorgenannten vollzieht sich in diesem Falle die Bildung des Gallenpigmentes in den Endothelzellen. Ferner bildet sich Gallenpigment in der Milz nach HIJMANS VAN DEN BERGH²⁾ bei Anaemia perniciosa, bei hämol. Icterus, desgleichen bei Phenylhydrazinvergiftung. Er fand nämlich, daß in diesen Fällen die Milzvene mehr Bilirubin enthielt als die Arterie. Diese Befunde bekräftigen auch NAEGELI und KAZNELSON³⁾. HIJMANS VAN DEN BERGH⁴⁾ Untersuchungen machten auch wahrscheinlich, daß sich aus dem Hämoglobin des, wo immer zwischen die Gewebe oder in die Körperhöhlen geratenen Blutes, lokal Bilirubin bildet. Wenn er nämlich unter die Haut des Hundes rote Blutkörperchen einspritzte und nach einigen Tagen das Hämatom punktierte, so fand er in der gewonnenen Flüssigkeit Bilirubin. Ferner fand er auch noch, daß der Bilirubingehalt hämorrhagischer Exsudate immer größer ist, als der Bilirubingehalt des Blutes (lokale Bilirubinbildung), während der Bilirubingehalt der nicht hämorrhagischen Exsudate entweder kleiner, oder höchstens so groß ist, wie der des Blutes. Auf die bilirubinbildende Eigenschaft des Endothels weisen in neuester Zeit auch die Untersuchungen LESCHKE⁵⁾ hin, welcher rote Blutkörperchen intralumbal einspritzte und in 2—3 Tagen im Liquor Bilirubin nachzuweisen vermochte.

Während also hieraus ersichtlich ist, daß auch bisher schon zahlreiche Versuche von größerer oder geringerer Beweiskraft für die extrahepatogene Bilirubinbildung sprechen, geht die Ansicht EPPINGERS, die er in seinem auch diese Frage eingehend behandelnden großen Werke⁶⁾ vertritt, dahin, daß es bis jetzt noch nicht eindeutig geklärt ist, ob bei der Hämolysierung in der Milz und an jenen Stellen, die ebenfalls eine Aufspaltung des Hämoglobinmoleküles ermöglichen, Bilirubinbildung oder nur eine Lockerung des Hämatins geschieht. Wenn auch eine Anzahl von Beobachtungen tatsächlich dafür zu sprechen scheinen, daß eine extrahepatische Gallenfarbstoffbildung möglich ist, glaubt er trotzdem, daß es sich nur um Bruchteile handeln kann und wenn HIJMANS v. D. BERGH³⁾ Befunden entsprechend auch der Milz die Fähigkeit einer eventuellen Bilirubinbildung zukommt, dürfte diese selbst unter pathologischen Bedingungen nur eine Ausnahme sein.

Zur Entscheidung der Frage, ob sich außer der Leber Gallenpigment bilden kann, nahmen wir an isolierten und künstlich durchbluteten Organen Untersuchungen vor. Im nachstehenden berichten wir in Kürze von unseren an der Milz angestellten hierauf bezüglichen Versuchen. Der Arteria carotis eines größeren Hundes wurden 250 ccm Blut entnommen und durch Schütteln mit Glasperlen defibriniert. Mit einem Teile des defibrinierten Blutes (100—150 ccm) wurde die aus

dem Tiere entfernte Milz von der Art. lienalis her durchgewaschen, um das in der Milz befindliche fibrinogenhaltige Blut zu entfernen. Den Durchströmungsapparat stellten wir mit kleinen Änderungen nach dem Prinzip des BRODIESCHEN¹⁾ Apparates zusammen. Mit Hilfe dieser Vorrichtung läßt sich das in einer Kochsalzlösung von Körperwärme befindliche Organ mit einer kleinen Menge Blutes von demselben Wärmegrade stundenlang durchströmen. Da wir es nicht für wahrscheinlich hielten, daß die normale Milz gesunde rote Blutkörperchen in so hohem Grade hämolysiere, daß eine größere Menge Hämoglobin in freiem Zustande der Milz zur Verfügung stände, führten wir dem zur Durchströmung verwendeten Blute Hämoglobin auf folgende Weise zu: Zu 10—12 ccm Blut wurden 15—18 ccm dest. Wasser gesetzt; nach Eintritt der Hämolysierung isotonisierten wir die Mischung mittels konz. Kochsalzlösung, dann ergänzten wir sie mit defibr. Blute auf 80—100 ccm. Die auf diese Weise gewonnene, viel freies Hämoglobin enthaltende Blutmischung gossen wir vor dem Beginne des Versuches in den BRODIESCHEN Apparat. Bei unseren Versuchen betrug die Menge des der Milz pro Minute durchströmenden Blutes 4—6 ccm. Auf diese Weise durchströmte die verwendete Blutmenge die Milz je nach Dauer der Versuche 12—16 mal. Während des Versuches schwoh die Milz von der zurückgehaltenen Blutmenge stark an. Die Milz verbrauchte während des ganzen Versuches intensive Sauerstoff, was die stark ins Cyanotische spielende Farbe des aus der Milzvene sich entleerenden Blutes bezeugte.

In der beschriebenen Weise wurden 12 Versuche ausgeführt. Die Durchströmung der Milz gelang in den beiden ersten Versuchen überhaupt nicht, in den Versuchen III, bzw. IV, konnte dieselbe auf die Dauer einer halben, bzw. einer Stunde im überlebenden Zustande erhalten werden. In den übrigen 8 gut gelungenen Versuchen betrug die Versuchsdauer 4—6 Stunden. Von den in der Milz während des Versuches eventuell stattgefundenen Bilirubinbildung überzeugten wir uns durch die chemische Untersuchung der aus dem durchströmenden Blutes in Zeitintervallen entnommenen Proben. Auch das ursprüngliche defibrinierte Blut wurde in jedem Falle auf seinen eventuellen Bilirubingehalt untersucht, aber Bilirubin oder Spuren desselben konnten in keinem Falle nachgewiesen werden, vollkommen entsprechend den Beobachtungen HIJMANS VAN DEN BERGH³⁾ nach welchem normales Hundeblood kein Bilirubin enthält.

Der Nachweis und die quantitative Bestimmung des Bilirubins geschah auf folgende Weise. Das Blut oder das Serum wurde mit der vierfachen Menge von Alkohol beschickt und nach Schütteln filtriert. Zur weiteren Untersuchung diente das Filtrat. Zum qualitativen Nachweise wurden die Diazoreaktion (nach HIJMANS v. D. BERGH), die HAMMERSTENSCHES, sowie in einigen Fällen die GMELINSCHES Reaktion angewendet, außerdem wurde auf die Farbe des Filtrates geachtet. Die quantitative Bestimmung geschah nach HIJMANS VAN DEN BERGH³⁾ durch die colorimetrische Bestimmung der Intensität der Diazoreaktion.

Das Blut wurde während des Versuches in der beschriebenen Weise stündlich untersucht und es konnten mittels der sehr empfindlichen Diazoreaktion bereits am Ende der ersten Stunde der Durchströmung Bilirubinspuren nachgewiesen werden. Die Menge des Bilirubins nimmt von diesem Zeitpunkte angefangen, bis zum Ende der vierten Stunde sukzessive zu. Am Ende des Versuches war die Diazoreaktion stark positiv, Bilirubin konnte aber auch mittels der weniger empfindlichen HAMMARSTENSCHEN Reaktion nachgewiesen werden, und das Filtrat war stark gelblich verfärbt, während das Filtrat des ursprünglichen defibrinierten Blutes vollkommen farblos war, oder einen kaum bemerkbaren gelben Stich besaß. In 3 Versuchen wurde aus einer größeren Menge des Serums (10—15 ccm) das Bilirubin extrahiert und nachher konzentriert. Diese konz. Lösung gab eine positive

1) WHIPPLE und HOOPER: Journal of exp. Medicine. 1913.

2) HIJMANS VAN DEN BERGH: Der Gallenfarbstoff im Blute. Leipzig. 1918, S. 71.

3) KAZNELSON: Wiener Arch. f. inn. Med. Bd. I, S. 563. — NAEGELI: zit nach KAZNELSON.

4) HIJMANS VAN DEN BERGH: l. c. S. 65.

5) LESCHKE: Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 14.

6) EPPINGER und RANZI: Die hepato-lienalen Erkrankungen, Berlin. 1920. S. 160.

1) MÜLLER: Abderhaldens Handb. d. Bioch. Arbeitsmeth. III. I. S. 351.

2) HIJMANS VAN DEN BERGH: l. c. S. 25.

3) HIJMANS VAN DEN BERGH: l. c. S. 16.

GMELINSche Reaktion. Die Löslichkeitsverhältnisse und das spektroskopische Verhalten des im alkoholischen Filtrate enthaltenen gelben Farbstoff entsprachen auch denen des Bilirubins. — Die Bilirubinkonzentration des Blutes betrug am Ende der Versuche 0,0005 — 0,002 %.

In der dritten Stunde des Versuches zeigte das in dem Milzhilus befindliche und ursprünglich blaß rosafarbene Fettgewebe eine blaßgelbe Verfärbung, welche Verfärbung sich beiläufig bis zum Ende der vierten Stunde steigerte, und da war das Fettgewebe schon ausgesprochen gelb¹⁾. Diese Verfärbung wird nach unserer Auffassung durch das aus dem zirkulierenden Blute im Fettgewebe deponierte Bilirubin bedingt. Wir konnten zwar durch histologische Untersuchungen weder im Fettgewebe, noch in dem Milzgewebe Gallenfarbstoff nachweisen, der Nachweis desselben stößt aber nach MINKOWSKI und NAUNYN²⁾ bei Anwesenheit von geringen Mengen auf Schwierigkeiten. Auch auf chemischem Wege vermochten wir im Fettgewebe — WHIPPLES und HOOPERS³⁾ etwas wortkarg beschriebenes Verfahren befolgend — kein Bilirubin nachzuweisen.

Nach Abschluß des Versuches untersuchten wir die Milz histologisch, hauptsächlich um zu ermitteln, wieviel und in welcher Form befindliches Eisen in ihr nachweisbar sei. Im allgemeinen fanden wir in der Milz nach dem Versuche ziemlich viel Hämosiderin. Um festzustellen, wieviel hiervon eventuell während des Versuches gebildetes Eisen sei, entfernten wir in einem Falle ein Stück der Milz vor dem Versuche mittels Thermokauters und kontrollierten auf diese Art den Eisengehalt der Milz vor und nach dem Versuche. Es ergab sich, daß die Milz bereits vor dem Versuche viel Hämosiderin enthielt, so daß wir unsere Untersuchungen nach dieser Richtung noch nicht als abgeschlossen betrachten können.

Aus unseren Versuchen geht also hervor, daß unter den beschriebenen Umständen sich *in der Milz Bilirubin bildet*, und zwar in ziemlich ansehnlicher Menge. Das zur Durchströmung verwendete Blut enthielt am Ende der am besten gelungenen Versuche 2 mg Bilirubin und es ist anzunehmen, daß im Milzgewebe selbst und in dem mit dem Hilus zusammenhängenden Fette vielleicht die Hälfte dieser Menge enthalten war, so daß wir die Menge des im Verlaufe von vier Stunden gebildeten Bilirubins beiläufig auf 3 mg setzen können. Nach STADELMANN⁴⁾ beträgt die Gallenpigmentproduktion des Hundes pro kg in 24 Stunden höchstens 7 mg. Somit erzeugt ein Hund von 17,5 kg (das durchschnittliche Gewicht der für unsere Versuche verwendeten Hunde) in 4 Stunden höchstens 20,4 mg Bilirubin. Unter den beschriebenen Versuchsbedingungen vermag daher die Milz den siebenten Teil der normalen Bilirubinproduktion hervorzubringen. Diese Fähigkeit der Milz kann beim lebenden Tiere vielleicht noch stärker sein. Wenn wir bedenken, daß außer der Milz auch andere Organe hinsichtlich der extrahepatogenen Bilirubinbildung zur Sprache kommen, so in erster Reihe die übrigen Elemente des reticulo-endothelialen Apparates (Knochenmark), ja vielleicht sogar jede Endothelzelle (WHIPPLES und HOOPERS, HIJMANS, LESHKES Versuche) so können wir jene Bilirubinmenge, welche ohne Zutun der Leber entstehen kann, nicht für eine zu vernachlässigende geringe Menge setzen. Dieser Prozeß kann besonders bei Anaemia perniciosa, beim hämolytischen Ikterus und bei Tolyulendiamin-Vergiftung von Bedeutung sein, wobei nach EPPINGERS und CHARNASS⁵⁾ Untersuchungen der Zerfall der roten Blutkörperchen und die Gallenpigmentbildung das Mehrfache, zuweilen wohl auch das Fünffache des normalen betragen kann. Da in diesen Fällen die Gallenpigmentbildung sehr groß ist, erscheint es annehmbar, daß das Gallenfarbstoffausscheidungsvermögen der Leber mit ihr nicht Schritt halten kann und ein Teil des Gallenpigmentes — unserer Ansicht nach jener Teil, welcher sich nicht in der Leber bildete, sondern nur mittels des Blutstromes derselben zu-

geführt wird, nicht zur Ausscheidung gelangt, oder nur teilweise ausgeschieden wird. Hierdurch wird die Bilirubinkonzentration im Blute erhöht und es entsteht Ikterus. Dieser Ikterus wird selbst in dem Falle, wenn wir voraussetzen, daß der größere Teil des Gallenpigmentes sich auch diesmal in der Leber bildet — vom extrahepatogenen Gallenpigment erzeugt.

Zusammenfassung: Es wird nachgewiesen, daß die überlebende Hundemilz Gallenpigment bildet, wenn sie mit defibriniertem Blute, welches Hämoglobin gelöst enthält durchströmt wird. Vor dem Versuche ist im zur Durchströmung benützten Blute Gallenpigment nicht vorhanden, am Ende der ersten Stunde enthält es das Blut in Spuren, später jedoch immer reichlicher, so daß am Ende der vierten Stunde die Diazoreaktion, sowie die Reaktionen von HAMMARSTEN und GMELIN ein positives Resultat ergeben. Auch die übrigen Eigenschaften des entstandenen Pigmentes sind jenen des Bilirubins gleich. Das im Milzhilus befindliche blaßrosafarbene Fettgewebe zeigt zu Ende des Versuches eine ausgesprochen ikterische Verfärbung. Die Menge des auf diese Weise gebildeten Bilirubins kann ungefähr den 7. Teil der durch die Leber eines Hundes von derselben Größe in derselben Zeit durchschnittlich ausgeschiedenen Bilirubinmenge erreichen.

Eine ausführliche Beschreibung unserer Experimente erscheint an anderem Orte.

KLINISCHER UND EXPERIMENTELLER BEITRAG ZUR KRAMPFLÖSENDEN WIRKUNG DER PURINDERIVATE.

Von

Dr. S. HIRSCH, Oberarzt.

Aus dem Städtischen Krankenhause Sandhof (Direktor: Professor Dr. ALWENS),
und dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M. (Direktor:
Geheimrat Professor Dr. ELLINGBER).

Die Krampfbereitschaft des Organismus ist in gewissem Maße abhängig von der Altersdisposition. Während man früher dem jugendlichen Alter prädisponierende Bedeutung für die Entstehung spastischer Zustände zuschrieb, hat man neuerdings den Nachweis spastischer pathogenetischer Faktoren für eine ganze Reihe von Krankheitsbildern auch im höheren Lebensalter erbringen können. Neben zentralnervösen Schädigungen sind hier vor allem *spastische* Erscheinungen bei und infolge von *Kreislauferkrankungen* zu erwähnen, deren Wirkungsmechanismus jedoch noch vielfach ungeklärt ist. Das gilt ganz besonders für die Symptome eines Krankheitsbildes, dessen klinische und therapeutische Würdigung geradezu im umgekehrten Verhältnis steht zu seiner starken Verbreitung unter den arbeitenden Volksschichten und das unter den verschiedensten Bezeichnungen als „Marasmus“, Senium, Emphysem, Myodegeneratio cordis, neuerdings auch als „Hypertonie“ zur klinischen Beobachtung kommt. Meist steht eine *Symptomtrias* im Vordergrund, die aus einer *arteriellen Hypertonie*, *katarrhalischen bronchitischen* Erscheinungen mit *Emphysem* und Dyspnoe und mehr oder weniger ausgeprägten *Herzrhythmusstörungen* zusammengesetzt ist; daneben bestehen oft leichte Knöchelödeme. Sehr mit Recht hat neuerdings EPPINGER¹⁾ darauf hingewiesen, daß das einseitige Interesse, das in solchen Fällen von „sog. Myodegeneratio cordis“, auch in therapeutischer Hinsicht, dem Herzmotor meist zugewandt wird, durchaus nicht angebracht ist. Bei dauernder Beobachtung einer großen Anzahl solcher Kranker über längere Zeit hinaus fiel uns immer wieder die Massenhaftigkeit und Vielgestaltigkeit der vorgebrachten Klagen im Gegensatz zu dem oft sehr dürftigen objektiven Organbefunde auf. Es scheint berechtigt, eine Mehrzahl der Beschwerden auf „funktionelle“ Ursachen zurückzuführen, und zwar dürften neben Symptomen von *Gefäßschwäche spastische Zustände* in bestimmten Gefäßbezirken eine Rolle spielen. Diese Annahme wird ex juvantibus

¹⁾ In zwei Versuchen war diese Verfärbung neben geringem Bilirubingehalte des Serums gleichfalls gering.

²⁾ MINKOWSKI und NAUNYN: zit. nach EPPINGER-RANZI I. c. S. 55.

³⁾ WHIPPLE und HOOPER: I. c.

⁴⁾ STADELMANN: Der Ikterus zit. nach HAMMARSTEN: Lehrbuch der Physiol. Chem. Wiesbaden. 1914. S. 412.

⁵⁾ EPPINGER und CHARNAS: Zeitschr. f. klin. Med. 1913.

¹⁾ „Über die sogen. Myodegeneratio cordis.“ Therap. d. Gegenw. 1921. S. 87.